

## واژه‌های کلیدی:

پزشکی مبتنی بر فرد  
نانوذرات مغناطیسی  
مدل سازی تومور  
مهندسی بافت

# مروری بر کاربرد نانوذرات مغناطیسی با پوشش پلیمری در مهندسی بافت

هانیه سادات غزالی، سید مرتضی نقیب\*

تهران، دانشگاه علم و صنعت، دانشکده فناوری‌های نوین، گروه نانوفناوری

## چکیده ...

مهندسی بافت، از جمله علوم نوین در زیست‌پزشکی است که با استفاده از آن در حوزه زیست‌پزشکی، راهکارهای نوین از جمله دفاع هوشمندانه در برابر سرطان، ممکن می‌شود. این رویکردهای درمانی معمولاً شامل مراحل جداسازی سلول از بدن فرد، شبیه‌سازی بافت به وسیله سلول‌ها و در نهایت امتحان روش درمانی بر روی بافت شبیه‌سازی شده است. هدف نهایی، آرایه درمان‌های شخصی به هر بیمار بر اساس علت زمینه‌ای بیماری، شرایط فیزیکی و سبک زندگی وی است که علم پزشکی را در حوزه «پزشکی مبتنی بر فرد» وارد خواهد کرد. نانوذرات مغناطیسی، می‌توانند در حوزه تشخیص و درمان، به‌ویژه سرطان، مورد استفاده قرار گیرند. در این تحقیق، علاوه بر تشریحی بر سرطان و روش‌های درمانی، به تشریح فواید استفاده از فناوری نانو و به‌طور خاص، نانوذرات مغناطیسی با پوشش پلیمری در درمان این بیماری خواهیم پرداخت.

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

Naghib@iust.ac.ir

## ۱ مقدمه

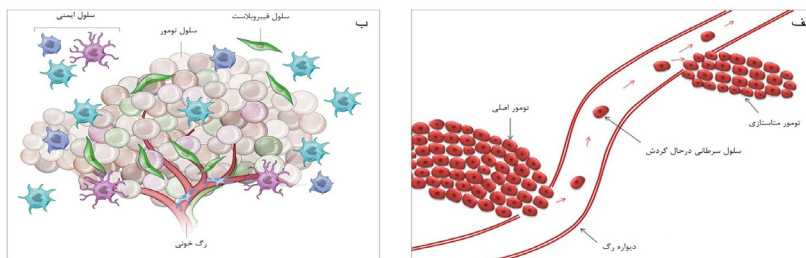
سرطان، امروزه یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بشری به حساب می‌آید که به دلیل تنوع در پایه ژنتیکی از دشواری‌های زیادی در تشخیص و درمان برخوردار است. امروزه روش استاندارد برای تعیین پیش‌آگهی و پیگیری این بیماران، بررسی‌های بالینی، اندازه‌گیری زیست‌شیمیایی و تصویربرداری پرتونگاشتی است و از جمله بزرگ‌ترین محدودیت‌های این روش‌ها حساسیت و ویژگی پایین در شناسایی بیماران مقاوم به درمان، بیماران دچار عود یا نهایتاً متاستاز است که در نتیجه استفاده از این روش‌ها به تأخیر در شناسایی برخی از بیماران منجر می‌شود و تشخیص دیر هنگام، سبب ضعیف شدن پیش‌آگهی این دسته از بیماران خواهد شد. از جمله مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی بیمار، احتمال بروز متاستاز یا عود سرطان در همان ناحیه است که منجر به افزایش مرگ‌ومیر می‌شود. در ادامه، بررسی سازوکار متاستاز می‌تواند توجیه‌کننده اهمیت کشف سلول‌های توموری در گردش خون (Circulating Tumor Cells-CTC) باشد. سلول‌های سرطانی تحت عنوان سلول‌هایی که تومور تشکیل می‌دهند، معرفی می‌شوند و بیان می‌شود که این سلول‌ها در داخل خون وجود دارند [۱]. این سلول‌ها اولین بار در سال ۱۸۶۹ توسط توماس اشورث که پزشکی استرالیایی بود، توصیف شدند. تخمین زده شده است که روزانه هزاران سلول از تومورها به داخل گردش خون رها می‌شوند. در داخل خون CTCها در حدود ۱ تا ۲/۵ ساعت می‌توانند زنده بمانند [۲ و ۳]. اغلب این سلول‌ها بعد از داخل شدن به جریان خون در اثر آپوپتوز از بین می‌روند. سلول‌های توموری که CTCها هم جزو آنها محسوب می‌شود، طیف اندازه ۹ تا ۳۰ میکرومتر را دارند. مویرگ‌های خونی، قطری در حدود ۳/۸ میکرومتر را دارند. از این رو CTCها می‌توانند در حفرات آنها به دام بیفتند. فرایند مهاجرت اندوتلیالی سلول‌های سرطانی به داخل خون، مشابه عملی است که سلول‌های ایمنی انجام می‌دهند. غالب CTCها دچار آپوپتوز می‌شوند یا به صورت به خواب رفته باقی می‌مانند و فقط تعداد بسیار کمی (حدود ۱ درصد) قادر هستند زنده بمانند و موجب بروز متاستاز شوند [۴ و ۵]. در واقع، در تعامل با اندامگان (Organ) هدف، سلول‌های سرطانی امکان دارد برای ۲۰ الی ۲۵ سال به خواب بروند یا این‌که امکان دارد تقسیم را آغاز کرده و تومور ثانویه را به وجود آورند. سرنوشت این سلول‌ها به وسیله‌ی محیط آنها مشخص می‌شود که می‌تواند موجب تشکیل متاستاز توسط آنها شود یا این‌که تشکیل متاستاز را مهار کند.

## ۲ درمان سرطان: دلایل شکست درمان‌های حال حاضر در مراحل درون‌تنی (In-vivo)

امروزه، آزمایش‌های برون‌تنی (in-vitro)، با استفاده از رده‌های سلولی مشتق شده از تومور، به منظور مطالعات دارو برای فرد انجام می‌شوند. اما نتایج، محدودیت استفاده از رده‌های سلولی را نشان می‌دهند که از مهم‌ترین این محدودیت‌ها، می‌توان به عدم نمایش برهم‌کنش بین سلول-ماتریس خارج سلولی (Extracellular Matrix-ECM) و برهم‌کنش تومور-سامانه ایمنی اشاره کرد که هر دو این‌ها مخصوصاً سامانه ایمنی می‌تواند نقش بسیاری در درمان سرطان داشته باشد. بنابراین، رده‌های سلولی در دسترس نتوانستند نقش زیادی در تقلید محیط تومور برای ارزیابی داروهای جدید و شیمی درمانی داشته باشند. پس از ظهور کشت سه‌بعدی، تقلید نسبی از محیط تومور (Tumor Microenvironment)، محققان را قادر ساخت تا عملکرد داروها را در حضور برهم‌کنش سلول-سلول و ماتریس خارج سلولی در معماری سه‌بعدی بررسی کنند. با این وجود، این روش‌ها با محدودیت‌های متعددی مواجه هستند که در ادامه به آنها خواهیم پرداخت و تاکنون در کاربرد در مدل‌سازی تومورهای شخصی ناموفق بوده‌اند. مدل‌های سنتی تومور سه‌بعدی می‌توانند از کشت نوعی سلول سرطانی (Homotypic Spheroids Culture) یا کشت چند سلول (Heterotypic Spheroids Coculture) تولید شوند. این مدل‌ها مجموعه‌ای از چالش‌ها را دارند که کاربردهای آنها را به عنوان مدل‌های تومور پیش-بالینی (Preclinical) محدود می‌کنند. چالش‌هایی مانند تنوع در روش‌های کشت سه‌بعدی، فقدان برهم‌کنش سلول-سامانه ایمنی در کشت و ناتوانی در تقلید کامل محیط تومور است. از لحاظ بیان ژن، مقایسه بین تومور اصلی و تومور مبتنی بر رده سلولی، تفاوت‌های قابل توجهی را نشان داده است که در آن جهش‌های شایع می‌توانند در رده‌های سلولی سرطان مشاهده شوند، در حالی که جهش‌های نادر و اصلی مشاهده نمی‌شوند. بنابراین، مدل‌های مبتنی بر رده سلولی قادر به تقلید کامل و صحیح ژنوم تومورها و در نتیجه، پاسخ دارویی هدف نیستند (شکل ۱) [۶ و ۷].

## ۳ ضرورت پزشکی مبتنی بر فرد (Personalized Medicine) و مدل‌سازی تومور

در روش‌های مرسوم برای درمان سرطان، اغلب بیمارانی که نوع خاصی از سرطان دارند، درمان‌های مشابهی را با عنوان «یک دوز برای همه» دریافت می‌کنند. با این حال، اخیراً مشخص شده است



شکل ۱ الف. تصویری از سلول‌های سرطانی در حال گردش و متاستاز و ب. تصویری از تومور و ریز محیط اطراف آن.

متفاوتی وجود دارد که این روش‌ها در تقسیم‌بندی کلی براساس ویژگی‌های سلولی و مولکولی سلول‌های سرطانی به کار گرفته می‌شوند. برای طراحی و ارزیابی هر یک از سامانه‌های جداسازی توجه به سه عامل طراحی ضروری است، این عوامل‌ها که به‌عنوان عوامل‌های عملکردی دستگاه شناخته می‌شوند [۹]. عبارتند از: بازده، خلوص و سرعت عملکرد. به‌طور کلی در راستای تشخیص CTCها روش‌های مختلفی توسعه یافته‌اند که پرکاربردترین آن‌ها جداسازی بر اساس چگالی، جداسازی بر اساس اندازه و جداسازی با نشانگرهای زیستی (Biomarkers) است. در بین تمامی روش‌ها، استفاده از ذرات مغناطیسی متصل به نشانگرهای اختصاصی سرطان می‌تواند جامعیت و اختصاصیت قابل‌قبولی را در راستای تشخیص و جداسازی سلول‌های سرطانی در گردش خون فراهم آورد. از این رو، امروزه گستره وسیعی از تحقیقات مهندسی و زیستی مربوط به توسعه سامانه‌های مغناطیسی مناسب و جدید در مقیاس ماکرو یا میکرو است؛ به طوری که می‌تواند کم‌ترین میزان سلول‌های سرطانی در گردش خون را نیز برای پیش‌آگهی متاستاز تشخیص و ردیابی کنند. در این بین رایج‌ترین روش‌های آشکارسازی سلول‌های توموری در گردش، مبتنی بر پادتن علیه نشانگرهای اختصاصی است [۱۰]. آشکارسازی این سلول‌ها تنها به کمک نشانگر زیستی مقدر نخواهد شد و به این منظور لازم است که نشانگرهای زیستی متعددی مورد آشکارسازی قرار گیرد که همپوشانی کافی با یکدیگر به منظور افزایش حساسیت کشف سلول‌های توموری در گردش را فراهم آورد. راه دیگر، انتخاب نشانگر زیستی عمومی است که در تمامی این دسته از سلول‌ها وجود داشته باشد و البته چنین انتخابی در حال حاضر با توجه به ناهمگن بودن جمعیت این سلول‌ها مقدر نیست. از این رو یکی از نشانگرهای زیستی مطرح در سرطان پستان HER-2 است که از آن‌جا که این نشانگر زیستی نیز در سطح سلول‌های سلول‌های توموری در گردش نیز بیان می‌شود همچون نشانگر زیستی EpCAM می‌تواند در کشف و آشکارسازی این سلول‌ها

که درمان‌های خاص برای برخی از بیماران خوب کار می‌کنند اما نتایج امیدوارکننده‌ای را در دیگران نشان نمی‌دهند. در حال حاضر، درمان‌های فردی به علت شناسایی بهتر ویژگی‌های مولکولی و ژنومی دارویی تومور (Tumor Pharmacogenomics)، به تدریج در حال بهبود هستند. این رویکرد اخیر، با عنوان «یک بیمار، یک دوز» یا پزشکی مبتنی بر فرد توصیف می‌شود [۷]. همان‌طور که گفته شد، هر تومور با محیط اطرافش همراه است که این محیط می‌تواند به طور قابل‌توجهی پاسخ به درمان و نتایج آزمایش‌های بالینی را تحت‌تأثیر قرار دهد. با این حال، استفاده از دارو بر اساس اختلالات ژنتیکی تومور ممکن است به دلیل نبود درک زیستی از پاسخ تومور به دارو، محدود باشد. به عبارت دیگر، تشخیص جهش ژنی در اثر مصرف دارو، لزوماً به این معنی نیست که تومور به درمان انتخابی حساس است. در زمینه پزشکی مبتنی بر فرد، ارتباط بین ژنومیک عملکردی فرد و اطلاعات به‌دست آمده از نتایج آزمایش‌های آسیب‌شناسی بیمار، چالش بزرگی است. برای پاسخ به این چالش، مدل‌های مختلف توموری توسعه یافته‌اند. در این میان به تشریح اندام‌سازها (Organoids) می‌پردازیم. اندام‌سازها کشت سه‌بعدی سلول‌ها هستند که ویژگی‌های کلیدی اندام نماینده را حفظ می‌کنند. اندام‌سازها حاوی سلول‌های مختص اندام با معماری مکانی مشابه با اندامگان مربوط هستند. این مدل‌ها می‌توانند برخی از کارکردهای کلیدی آن اندام را به‌دست آورند. اندام‌سازها ممکن است از یک یا چند سلول حاصل از نمونه‌های بافت اولیه، سلول‌های بنیادی بالغ یا تمایز مستقیم سلول‌های بنیادی پرتوان (Pluripotent Stem Cells) حاصل شود. اندام‌ساز تومور کشت سه‌بعدی از سلول‌های سرطانی است که می‌تواند برای تقلید بهتر تومور، از خود بافت توموری به‌دست آیند [۸].

#### ۴ جداسازی سلول سرطانی (Circulating Tumor Cell Isolation)

برای شناسایی و جداسازی CTCها از سلول‌های خونی روش‌های

مورد استفاده قرار گیرد [۱۱].

## ۵ نانوذرات مغناطیسی: خواص

ترکیب نانوفناوری و مغناطیس، توجه بسیاری از محققان را به علت کاربردهای بسیاری که در زمینه‌های مختلف مثل سیالات مغناطیسی، کاتالیزورها، تصفیه آب، تصاویر رزونانس مغناطیسی، زیست فناوری، زیست پزشکی، سامانه‌های دارورسانی و غیره دارند، به خود جلب کرده است. نانوذرات مغناطیسی کاربردهای زیادی در زمینه‌های مختلف دارند که کاربرد موفقیت آمیز آن‌ها وابسته به پایداری نانوذرات در محدوده‌ای از شرایط مختلف است. نانوذرات هنگامی بهترین عملکرد را دارند که دارای خاصیت سوپرپارامغناطیسی می‌شوند. رفتار سوپرپارامغناطیس مواد دارای ویژگی‌هایی است، مانند ممان مغناطیسی ثابت بزرگ که مشابه اتم پارامغناطیس غول‌پیکر عمل می‌کند، پاسخ سریع به میدان مغناطیسی اعمال شده، مغناطیس باقی مانده و نیروی ضدپسماند ناچیز [۱۲]. نانوذرات مغناطیسی باید دارای ویژگی‌های اساسی زیر باشد:

- پایداری شیمیایی و کلوییدی
- اندازه کوچک ذرات
- قابلیت جداسازی سریع و کامل
- تولید آسان و کم هزینه
- پاسخ مناسب به میدان مغناطیسی اعمالی
- سطح زیست سازگار

دو نقطه کلیدی که خواص نانوذرات مغناطیسی را تعیین می‌کند، اثر سطح و اثر محدودیت اندازه است.

اثر سطح: همانگونه که اندازه ذرات کاهش می‌یابد سطح ذرات بیش تر شده و اثر سطح مشترک اهمیت می‌یابد.

اثر محدودیت اندازه: وقتی اندازه نانوذرات کاهش می‌یابد، به حدی می‌رسد که به صورت تک حوزه مغناطیسی در می‌آید و دارای خواص سوپرپارامغناطیسی می‌شود [۱۳].

نانوذرات مغناطیسی توسط روش‌های گوناگونی تولید می‌شوند، مانند کاهش اندازه مکانیکی، خشک کردن انجمادی، هم‌رسوبی، میکرومولسیون، تجزیه حرارتی، رسوب‌دهی شیمیایی بخار و غیره.

## ۶ سمیت سلولی

سمیت سلولی به‌عنوان اولین آزمایش برای ارزیابی زیست‌سازگاری زیست ماده (Bimaterial) شناخته می‌شود. پاسخ مثبت در سمیت سلولی، نشان‌دهنده عدم زیست‌سازگاری زیست ماده بوده درحالی‌که پاسخ منفی (عدم سمیت) لزوماً

نشان‌دهنده زیست‌سازگار بودن ماده نیست. در بسیاری از فعالیت‌های تحقیقاتی و دانشگاهی به دلیل اهمیت اساسی، ارزیابی سمیت سلولی مدنظر قرار می‌گیرد. عموماً زنده ماندن یا مردن سلول‌ها به‌عنوان معیار سمیت زیست ماده در نظر گرفته می‌شود اما در برخی موارد، خواص فیزیکی و شیمیایی متفاوت زیست مواد که باعث تغییرات رفتاری در سلول‌ها می‌شود نیز به نوعی نشان‌دهنده تأثیر غیرطبیعی و سمی بر روی سلول‌ها است [۱۴]. بنابراین برای ارزیابی سمیت سلولی در شرایط برون‌تنی آزمایش‌های بسیار زیادی طراحی می‌شود. اولین قدم در ارزیابی‌های برون‌تنی، تعیین مرگ سلولی است که آن را می‌توان با روش‌های مختلفی مشخص کرد. برای ارزیابی‌های سمیت برون‌تنی بهتر است انواع مرگ سلول‌ها را بشناسیم. به‌طور کلی دو نوع مرگ سلولی وجود دارد: آپوپتوز و نکروز. نکروز پاسخ طبیعی سلول‌های بدن به صدمه‌های فیزیولوژیکی است. هرگاه سلول‌ها و بافت‌های بدن در اثر عوامل و آسیب‌های محیطی مثل بریدگی یا سوختگی آسیب ببینند، نکروز رخ می‌دهد. آپوپتوز، فرایند زیست‌شیمیایی هماهنگ است که در شرایطی خاص به مرگ برنامه‌ریزی شده بعضی از سلول‌ها ختم می‌شود. در این روش، سلول‌های ناخواسته بدن، در اثر تحریک‌های داخل سلولی، طی فرایند خودکشی از بین می‌روند [۱۵]. نانوذرات مغناطیسی با وجود مزیت‌هایی که ارائه می‌دهند، می‌توانند مشکلاتی را از قبیل سمیت سلولی و ناپایداری داشته باشند. در واقع با کوچک شدن اندازه ذرات تا ابعاد نانو، ویژگی‌های سطحی آن‌ها نیز تغییر می‌کند و فعالیت شیمیایی افزایش می‌یابد که منجر به سمیت نیز خواهد شد. به دلیل کاربرد روز افزون نانوذرات مغناطیسی، مطالعه سمیت آن‌ها ضرورت پیدا می‌کند. بررسی‌های انجام شده در زمینه سمیت نانوذرات مغناطیسی متعدد بوده و هر کدام منجر به نتایج متفاوت گشته است که در ادامه اشاره خواهد شد. مواد مختلفی برای پوشش نانوذرات مغناطیسی به کار می‌رود و هر کدام اثرات مختلفی بر سمیت حاصل از آن دارد [۱۶]. بنابراین عوامل مختلفی از جمله نوع سلول، غلظت نانوذره، طولی بودن پلیمر پوشش آن و بار نانوذره بر سمیت ناشی از آن مؤثر است و در هر کاربرد خاص، باید مورد مطالعه قرار گیرد. از میان این عوامل به بررسی پلیمری پوشش نانوذره که از مهم‌ترین و پرکاربردترین آن‌هاست، می‌پردازیم.

## ۷ پوشش‌دهی پلیمری نانوذرات

علاوه بر سمیت سلولی که از مهم‌ترین موانع استفاده از نانوذرات است، سطح ویژه نانوذرات مغناطیسی، استفاده از

برای انواع سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای مشتق شده از مونوسیت‌ها ایجاد سمیت نکردند [۲۰ و ۲۱]. در حالی که استفاده از نانوذرات مغناطیسی مانند اکسید آهن در مقادیر نه چندان زیاد و یا تکرار استفاده از آن‌ها، باعث ایجاد سمیت سلولی می‌شود و تخریب آن‌ها در محیط درون‌تنی مواد نامطلوب تولید می‌کند، استفاده از نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با پلیمر حتی در دوزهای بالا اثر زیستی نشان ندادند [۲۲]. در مطالعه دیگری نیز استفاده از پلی‌وینیل‌الکل، کاهش سمیت و زیست‌عملگرا شدن نانوذرات مغناطیسی را در مقایسه با نمونه کنترل بدون پوشش نشان داده است [۲۳]. یکی دیگر از انواع پوشش‌های پلیمری پرکاربرد، کیتوسان است که استفاده از آن، مزایای بسیاری را از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و ضد عفونی‌کنندگی (زیست‌کش) به دنبال دارد. وجود گروه‌های آمین و هیدروکسیل در هرواحد کیتوسان، موجب تسهیل استفاده از داروها، اتصال به گیرنده‌های زیستی و استفاده در تصویربرداری خواهد شد [۲۴].

## ۸ کاربرد نانوذرات مغناطیسی در مهندسی بافت

نانوذرات مغناطیسی، کاربردهای مختلفی در مهندسی بافت دارند از جمله بهبود خواص مکانیکی، الکتریکی و زیستی، انتقال ژن (DNA Transfection)، تحویل ژن (Gene Delivery)، الگویابی سلول و غیره دارند که به طور خلاصه برخی از کاربردها را توصیف خواهیم کرد.

### ۸-۱ بهبود خواص زیستی

نانوذرات طلا و اکسید تیتانیوم برای افزایش تکثیر سلولی در استخوان و بازسازی بافت قلب به کار رفته‌اند. نانوذرات طلا زیست‌سازگاری مناسبی نشان داده‌اند و برای دستکاری سطح به کار می‌روند. در نتیجه مطالعات، نانوذرات طلا برای استفاده در مهندسی بافت استخوان، مناسب تشخیص داده شده‌اند [۲۵].

### ۸-۲ بهبود خواص الکتریکی

نانوذرات مختلف الکتریکی برای بهبود خواص الکتریکی داربست مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال، نانوذرات طلا برای بافت قلب به کار می‌روند. در مطالعه‌ای، هنگامی که نانوذرات طلا به ماتریس‌های فاقد سلول فیبری تبدیل شدند، سلول‌های قلبی در داخل داربست، مورفولوژی بهتر و رفتار بهتری نشان دادند. این مطالعه نتایج امیدبخشی برای بخش‌های مهندسی قلب با نانوذرات برای درمان سکتة قلبی فراهم کرده‌است. همچنین از ساختارهای طلا برای بهبود رسانایی

آن‌ها را محدود می‌کند. در واقع، وجود نیروهای واندروالس و نیروی مغناطیسی در میان این نانوذرات، منجر به تجمع آن‌ها می‌شود. از طرفی، اصلاح سطح و پوشش‌دهی نانوذرات مغناطیسی، در راستای زیست‌عملگرا کردن آن‌ها نیز کاربرد بسیاری دارد. زیست‌عملگرا کردن در واقع پوشش‌دهی سطح نانوذرات توسط زیست‌مولکول‌ها است. وجود گروه‌های عاملی مختلف از جمله گروه‌های هیدروکسیل، کربوکسیل، فسفات و غیره در زیست‌مولکول‌ها پس از اتصال به نانوذرات موجب زیست‌عملگرا شدن آن‌ها می‌شود. به علاوه، پوشش‌دهی از کلوخه‌ای شدن و اکسایش آن‌ها نیز جلوگیری می‌کند. در میان مواد و پایدارکننده‌های متنوع، عوامل سطح‌فعال (Surfactant) و پلیمرها توجه بیش‌تری را به خود معطوف کرده‌اند. بنابراین اصلاح سطح نانوذرات با استفاده از مواد آلی یا معدنی امری ضروری به نظر می‌رسد [۱۷ و ۱۸].

مواد مختلفی برای پوشش نانوذرات مغناطیسی به کار می‌رود که شامل مواد آلی (پلیمرهایی مثل دکستران و پلی-اتیلن گلیکول) ، مواد غیرآلی (مانند طلا)، اکسیدهای فلزی، کربن فعال، سیلیس و اکسید آلومینیوم است. در این میان پلیمرها بیش‌تر از بقیه مورد توجه هستند. پلیمرها از مهم‌ترین و پراستفاده‌ترین مواد زیست‌سازگار هستند که به میزان قابل توجهی در مهندسی بافت و دیگر کاربردهای زیستی استفاده شده‌اند. پلیمرها می‌توانند در حصول توزیع اندازه همگن در نانوذرات، محصورسازی (انکپسوله)، زیست‌سازگاری، زیست‌عملگرا کردن، کاهش سمیت و افزایش زمان پایداری نانوذرات مغناطیسی، تأثیر زیادی داشته باشند. پوشش‌های پلیمری به دو دسته سنتزی و طبیعی تقسیم می‌شوند. پلیمرهای اتیلن-وینیل استات، وینیل پیرولیدون، لاکتیک-گلیکولیک اسید، اتیلن-گلیکول و وینیل‌الکل از انواع سنتزی هستند و ژلاتین، دکستران، کیتوسان و نشاسته از انواع طبیعی هستند [۱۹]. به طور مثال، نشاسته از انواع پلیمرهای ارزان قیمت است که در پوشش‌دهی نانوذرات مغناطیسی بسیار مورد استفاده قرار گرفته‌است. نوع پوشش نانوذره مغناطیسی بر اساس کاربرد، متفاوت است ولی نکته‌ای که باید مدنظر داشت این است که پوشش مورد نظر در کاربردهای مهندسی بافت، باید زیست‌سازگار باشد؛ زیرا سطحی از نانوذره است که در معرض عوامل زیستی قرار خواهد گرفت و نباید این پوشش به گونه‌ای انتخاب شود که عامل ایجاد سمیت شود [۱۷]. در میان انواع پلیمرها، دکستران به دلیل وزن مولکولی کم و زیست‌سازگاری بالا و خواص ماندگاری زیاد در گردش خون، کاربرد بیش‌تری دارد. گزارش‌ها نشان داده‌اند که نانوذرات اکسید آهن سوپراپارامغناطیس پوشش داده شده با دکستران،

داربست و همچنین انتقال علائم الکتریکی بین مولفه‌های قلبی و عصبی استفاده می‌شود [۲۵].

### ۸-۳ بهبود خواص آنتی‌باکتریال

باکتری‌ها ممکن است در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم باشند و تعداد زیادی از تلفات در اثر باکتری‌ها گزارش شده است. کشف راهی برای کشتن باکتری‌ها بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مهم است و استفاده از نانوذرات یکی از روش‌هایی است که در برخی از اکسیدهای فلزی به خصوص نقره مشاهده شده است. در نتیجه مطالعات، داربست‌های پلیمری کامپوزیتی حاوی نانوذرات نقره می‌تواند منجر به کنترل آلودگی باکتریایی در طول عمل ترمیم استخوان شود [۲۵].

### ۸-۴ تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) و تشخیص سرطان

کاربردهای MRI در طول دهه گذشته به طور پیوسته افزایش یافته است. MRI مزیت بزرگی دارد که از تفکیک‌پذیری و اختلاف بین بافت‌ها برای تصویربرداری استفاده می‌کند. این روش تصویربرداری، به دلیل عملکرد منحصر به فردش، نیاز به توسعه عوامل موثر برای ایجاد وضوح بالا دارد که این علت، کارایی تشخیص نانوذرات مغناطیسی را افزایش و گسترش می‌دهد. نانوذرات پارامغناطیسی، فرومغناطیسی و سوپراپارامغناطیسی، با اندازه‌های بین ۳ تا ۱۰ نانومتر، به عنوان عوامل تفکیک‌پذیری توسعه داده شده‌اند و در تشخیص بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در اغلب شرایط، آن‌ها باعث ایجاد تباین منفی بر روی تصاویر. در سال‌های اخیر نیز، علاقه به استفاده از نانوذرات مغناطیسی به عنوان عوامل تفکیک‌پذیری بسیار افزایش داشته است، مانند مگنتیت دکستران در MRI. در مقایسه با یون‌های پارامغناطیسی، ذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی دارای خاصیت زمان استراحت تباین بالاتری هستند و هنگامی که به عنوان مخزن خون و عوامل خاص برای بافت مورد استفاده قرار می‌گیرند، ممکن است مزایایی را در غلظت‌های کم ارائه دهند [۲۶]. همچنین، در پژوهشی توسط لی و همکارانش از نانوذرات سوپر پارامغناطیسی میسل شده به همراه پلیمرها در بهبود تشخیص و درمان استفاده کردند. سازه مورد استفاده در این پژوهش، افزایش تباین در تصویربرداری MRI و همچنین رهایش موثر دارو را نشان داده است [۲۷].

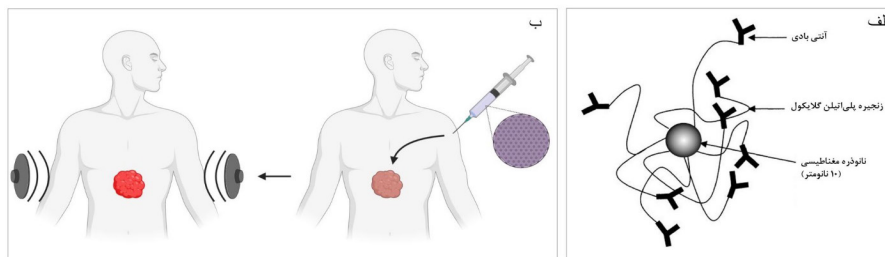
### ۸-۵ هایپرترمیا توسط نانوذرات مغناطیسی

بیماری اگر توسط دارو درمان نشود، توسط تیغ درمان می‌شود.

اگر توسط تیغ هم درمان نشد، توسط گرما درمان می‌شود. اگر توسط گرما درمان نشد، آن بیماری درمان‌ناپذیر است. بقراط (۳۷۰ - ۴۶۰ قبل از میلاد) شرح داد که هرگونه بیماری می‌تواند با گرم کردن بدن بیمار درمان شود. هایپرترمیا، روشی امیدوارکننده برای درمان سرطان است و روش‌های مختلف تحریک، نظیر استفاده از آب داغ، گرمایش خازنی و گرمایش القایی تا کنون به کار گرفته شده‌اند. مشکل اصلی تکنیکی با استفاده از درمان‌های هایپرترمیا، مشکل گرم کردن منطقه تومور محلی به دمای مورد نظر بدون آسیب زدن به بافت طبیعی و سالم است. سامانه‌های هایپرترمیای مرسوم برای گرم کردن بافت به حدود ۴۲/۵ تا ۴۴ درجه سانتی‌گراد طراحی شده‌اند. با این حال، دماهای بالاتر می‌تواند تعداد بیش‌تری از سلول‌های تومور را بکشد و در اصل، هایپرترمیای خاص تومور می‌تواند همه انواع سلول‌های سرطانی را بکشد. برای این نوع درمان، برخی محققان روش «درون سلولی» را پیشنهاد کرده‌اند و ذرات مغناطیسی نانومتری را برای القای هایپرترمیا توسعه داده‌اند. این مفهوم براساس اصولی است که تحت میدان مغناطیسی متناوب (Alternating Magnetic Field)، ذره مغناطیسی می‌تواند اثر پسماند ایجاد کند. در سال ۱۹۷۹، ابتدا مفهوم القای درون سلولی با استفاده از نانوذرات مغناطیسی دکستران پیشنهاد شد که در آن نانوذرات مغناطیسی را به موش‌هایی که دارای غدد پستانی بودند، تزریق کردند و نشان دادند که گرمایش ناشی از میدان مغناطیسی متناوب در آزمایش‌های درون تنی به خوبی در آن‌ها رخ می‌دهد. از مهم‌ترین خصوصیات ذرات مغناطیسی برای ایجاد هایپرترمیا در بدن، زیست‌سازگاری، قابلیت تزریق، تجمع سطح بالا در تومور هدف و جذب مؤثر انرژی میدان مغناطیسی متناوب است. چنان و همکاران استفاده از دکستران مغناطیسی اصلاح شده و اثر هایپرترمیا بر آن با استفاده از چندین رده سلولی سرطان انسانی را در شرایط آزمایشگاهی گزارش کرده‌اند (شکل ۲) [۲۶].

### ۸-۶ جداسازی مغناطیسی سلول سرطانی

فرایندهای منفرد کردن و جداسازی مولکول‌های خاص در تقریباً تمام حوزه‌های علوم زیستی و زیست‌فناوری مورد استفاده قرار می‌گیرند و در حال حاضر، مهم‌ترین و پر استفاده‌ترین کاربرد نانوذرات مغناطیسی هستند. نانوذرات مغناطیسی مختلف به عنوان حامل‌های مغناطیسی در فرایندهای جداسازی از جمله خالص‌سازی و جداسازی و کاربرد ایمنی توسعه داده شده‌اند. روش اتصال لیگاندهای خاص به ذرات مغناطیسی، مشابه با اتصال کامپوزیتی سایر حامل‌های بر پایه پلیمر است و فن



شکل ۲ الف) تصویری از نانوذره مغناطیسی استفاده شده با پوشش پلیمری و ب) تصویری از هایپرترمیا در درمان سرطان.

بافت است، بازتاب شکل و عملکرد مناسب بافت اصلی بسیار مهم است. بنابراین، توسعه فنون برای ساماندهی سلول‌ها در محیط‌های هدفمند یکی از مهم‌ترین روندهای فناوری کشت سلولی است. فنون عامل‌دار کردن سلول توسط نانوذره‌های مغناطیسی برای اهداف مختلف در کشت سلول دوبعدی و سه‌بعدی استفاده شده است؛ به‌طور مثال: اجتماع سلولی سه‌بعدی، به‌عنوان بلوک‌های سازه‌ای، ساماندهی سلول‌ها یا کره‌وارها (Spheroids) به الگوی هدفمند، ایجاد صفحات سلولی برای تماس سلولی محکم و افزایش بازده کشت سلول در داربست (شکل ۴) [۲۹].

### ۸-۱۰ اجتماع سه بعدی سلول‌ها

کشت سه‌بعدی سلولی، ابزاری با ارزش برای تقلید از خصوصیات بافتی است. هدایت سلول‌ها توسط نیروی مغناطیسی به شکل کره‌وار، راهی منحصر به فرد برای شکل دادن سه‌بعدی در حالت غیرتماسی است. سلول‌ها را می‌توان

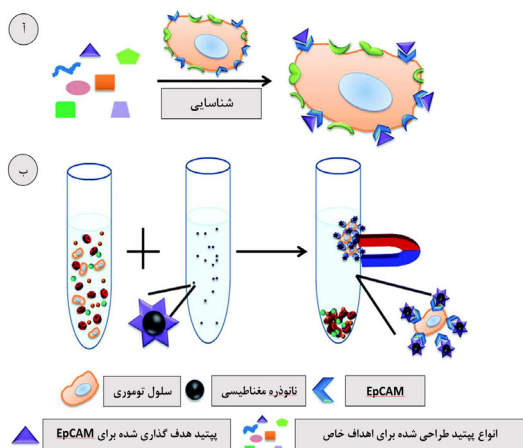
جداسازی همانند روش‌های دیگر، حائز اهمیت است. مگنتوفورز مثبت بر پایه سلول‌های برچسب‌گذاری شده نیز در دهه اخیر برای دسته‌بندی CTC به کرات به کار گرفته شده است. هاشینو و همکاران، میکروتراشه‌ای مبتنی بر پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان را با استفاده از نانوذره مغناطیسی عامل‌دار شده با پادتن برای جداسازی سلول‌های سرطانی در خون ایجاد کردند. این تراشه، سلول‌های سرطانی مزدوج شده با نانوذره مغناطیسی را با آرایش آهن‌ربایی دائمی با قطب‌های متناوب، جذب کرد. متوسط نرخ جذب به ترتیب ۹۰٪ و ۸۶٪ برای سلول‌های COLO205 و SKBR3 بود که نرخ قابل توجهی در جداسازی است [۲۷]. در پژوهش دیگری توسط اکاترین و همکارانش، از پلی‌اتیلن گلیکول همراه نانوذرات مغناطیسی در جداسازی سلول سرطانی استفاده شده است. نتایج نشان داده است که لایه‌های بیرونی پلی‌اتیلن گلیکول امکان ترکیب لیگاندهای هدف و سطح نانوذرات از طریق برهم‌کنش الکترواستاتیک و افزایش پایداری در آب را فراهم می‌کند (شکل ۳) [۲۸].

### ۸-۷ مهندسی بافت به همراه نانوذرات مغناطیسی

مهندسی بافت به طور کلی به عنوان وسیله‌ای برای حل مسایل مختلف پیوند عضو، بسیار نوید بخش بوده است. این حوزه به همراه نانوذرات مغناطیسی و نیروی مغناطیسی، روش جدیدی ایجاد کرده است که امید زیادی را برای حل مشکلات مختلف در پیوند اندامگان و دیگر نواحی ارایه می‌دهد، زیرا سلول‌هایی که با نانوذرات مغناطیسی برچسب زده شده، می‌توانند به خوبی با استفاده از نیروی مغناطیسی دستکاری شوند.

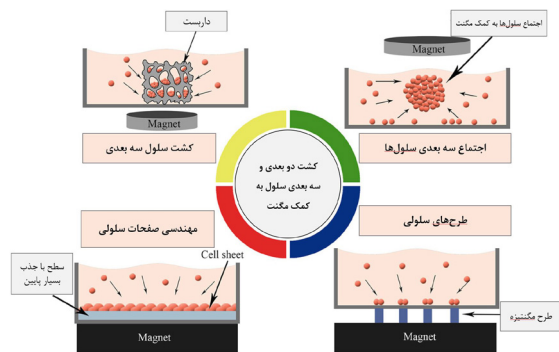
### ۸-۹ کشت سلولی دوبعدی و سه‌بعدی سلول به کمک نانوذرات مغناطیسی

برای برآورده کردن نیازمندی‌ها، بافت‌ها یک یا چند نوع سلول را در شکل‌های خاصی قرار می‌دهند. در شکل دادن به سلول‌ها در کشت سلولی دوبعدی و سه‌بعدی که هدف آن تقلید از



شکل ۳ استفاده از نانوذرات مغناطیسی به همراه نشانگر زیستی در جداسازی سلول سرطانی.

(الگو برداری از سلول‌های چسبنده معمولاً از طریق اصلاح سطح با لیگاندهای چسبندگی سلول برای هدایت سلول‌ها به سمت مناطق چسبنده انجام می‌شود و برای الگو برداری از سلول‌های معلق، از ابزارهایی که نیروی خارجی مانند پرتو نور به شدت متمرکز تولید می‌کنند یا میدان مغناطیسی، استفاده می‌شود). در بین تمام این فنون، الگو برداری از سلول‌ها با نیروی مغناطیسی، به دلیل پوشش پلیمری زیست سازگار، کم‌ترین تداخل را در عملکرد زیست شیمیایی سلول‌ها دارد. برای این کار، سلول‌های برچسب گذاری شده توسط ذرات مغناطیسی، بر روی الگوهای مگنت دار قرار می‌گیرند (شکل ۴) [۲۹].



شکل ۴ استفاده از نانوذرات مغناطیسی در کشت دو بعدی و سه بعدی سلول.

## ۹ نتیجه گیری

استفاده از نانوذرات مغناطیسی، در حوزه تشخیص و درمان توسط مهندسی بافت و پزشکی مبتنی بر فرد، بسیار نویدبخش بوده است. این ذرات می‌توانند با پوشش پلیمری مناسب در انواع کاربردهای زیست پزشکی شرکت کنند [۷]. در این گزارش، استفاده از سازه‌های نانو با خواص مغناطیسی برای تقویت خواص داربست‌های مهندسی بافت، استفاده در تصویربرداری، مدل سازی تومور و ... مورد بررسی قرار گرفته است. از طرفی، راه حل‌های آینده مهندسی بافت ممکن است حاوی چندین مؤلفه باشد تا با موفقیت در این موضوع روبرو شود. به طور مثال، تمرکز مباحث، نه تنها باید بر روی تولید سامانه‌های پیشرفته نانو بلکه در ارزیابی اثر سمیت سلولی و پاسخ‌های ایمنی این سامانه‌ها باشد. در مطالعه نانوذرات مغناطیسی، موضوع پوشش دهی آن‌ها اهمیت بسیاری دارد. پوشش‌ها که اغلب مواد پلیمری هستند، می‌توانند موانع پیش رو در استفاده از نانوذرات مغناطیسی را رفع کند. چنین مطالعاتی می‌تواند درک بهتری از مزایای سامانه‌های نانو را فراهم کند و مطالعات آینده را به سمت موفقیت بیش تر در این زمینه هدایت کند [۳۰].

با استفاده از مگنتوفورز مثبت در محل مشخصی روی سطح محفظه کشت بالای آهن ربا‌های دائمی جمع‌آوری کرد و با فرایند کاشت بذر چندمرحله‌ای که در آن شکل خوشه با نوع سلول مورد استفاده تعیین شده است، به شکل کروی تبدیل کرد. به این ترتیب، نمونه‌های مختلفی وجود دارد که از هدایت سلول و ذره مغناطیسی برای تشکیل ساختارهای خاص بافت استفاده شده است. همین طور برای کشت سه بعدی سلول‌ها می‌توان از قالب‌های پلیمری آب‌گریز استفاده کرد که سلول‌ها به این بستر نمی‌چسبند و توسط نیروی خارجی مغناطیسی به سادگی در کنارهم کره وار تشکیل می‌دهند [۲۹].

## ۸-۱۱ الگوی سلولی دو بعدی و سه بعدی

الگو زدن، ابزاری مهم برای تقلید از نظم سلولی طبیعی برای زیست شناسی سلولی و کاربردهای مهندسی بافت است و کنترل دقیق مکانی و هدایت سلول‌ها از طریق این فنون، دارای ظرفیت بسیار خوبی برای فراهم کردن محیط‌های سلولی مناسب و تقلید دقیق از نشانه‌های شیمیایی و فیزیکی داخل بدن است. می‌توان از هر دو نوع سلول چسبنده و معلق در این روش استفاده کرد



## مراجع

- Alunni-Fabbroni M., Mueller V., Fehm T., Janni W., Rack B., Monitoring In Metastatic Breast Cancer :Is Imaging Outdated In The Era Of Circulating Tumor Cells?, *Breast Care*, 9, 16-21, **2014**.
- Bockhorn M., Jain R.K., Munn L.L., Active Versus Passive Mechanisms in Metastasis :Do Cancer Cells Crawl Into Vessels, or Are They Pushed? *The Lancet Oncology*, 8, 444-8, **2007**.
- Valastyan S., Weinberg R.A., Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms, *Cell*, 147, 275-92, **2011**.
- Yang J., Du X., Wang G., Sun Y., Chen K., Zhu X., Lazar A.J., Hunt K.K., Pollock R.E., Zhang W., Mesenchymal to Epithelial Transition in Sarcomas, *European Journal of Cancer*, 3, 593-601, **2014**.
- Ashworth T.R., A Case of Cancer in Which Cells Similar to Those in the Tumors Were Seen in the Blood After Death, *Aust Med J.*, 14, 146, **1869**.
- Hollier B.G., Evans K., Mani S.A., The Epithelial-To-Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells: A Coalition Against Cancer Therapies, *Journal of Mammary Gland Biology And Neoplasia*, 14, 29-43, **2009**.
- Es H.A., Montazeri L., Aref A.R., Vosough M., Baharvand H., Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach, *Trends in Biotechnology*, 36, 358-71, **2018**.
- Guo W.M., Loh X.J., Tan E.Y., Loo J.S., Ho V.H., Development of a Magnetic 3D Spheroid Platform with Potential Application for High-Throughput Drug Screening, *Molecular Pharmaceutics*, 11, 2182-9, **2014**.
- Li P., Stratton Z.S., Dao M., Ritz J., Huang T.J. Probing Circulating Tumor Cells in Microfluidics, *Lab on a Chip*, 13, 602-9, **2013**.
- Gleghorn J.P., Pratt E.D., Denning D., Liu H., Bander N.H., Tagawa S.T., Nanus D.M., Giannakakou P.A., Kirby B.J., Capture of Circulating Tumor Cells From Whole Blood of Prostate Cancer Patients Using Geometrically Enhanced Differential Immunocapture (GEDI) And A Prostate-Specific Antibody, *Lab on a Chip*, 10, 27-9, **2010**.
- Peeters D.J., Van Den Eynden G.G., Van Dam P., Prové A., Benoy I.H., Van Dam P.A., Vermeulen P.B., Pauwels P., Peeters M., Van Laere S.J., Dirix L.Y., Circulating Tumour Cells in the Central and the Peripheral Venous Compartment in Patients with Metastatic Breast Cancer, *British Journal of Cancer*, 104, 1472-7, **2011**.
- Chen M., Kim J., Liu J.P., Fan H., Sun S., Synthesis of FePt Nanocubes and Their Oriented Self-Assembly, *Journal of the American Chemical Society*, 128, 7132-3, **2007**.
- Battle X., Labarta A.L., Finite-Size Effects in Fine Particles: Magnetic and Transport Properties, *Journal of Applied Physics*, 35, 15-42, **2002**.
- Muniappan R., Viraktamath C.A., The Asian Cycad Scale Aulacaspis Yasumatsui, A Threat to Native Cycads in India, *Current Science*, 91, 868-70, **2006**.
- Coşta C., Brandão F., Bessa M.J., Coşta S., Valdiglesias V., Kiliç G., Fernández Bertólez N., Quaresma P., Pereira E., Pásaro E., Laffon B., In Vitro Cytotoxicity of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles on Neuronal and Glial Cells. Evaluation of Nanoparticle Interference with Viability Tests, *Journal of Applied Toxicology*, 36, 361-72, **2016**.
- Kramer N., Walzl A., Unger C., Rosner M., Krupitza G., Hengstschläger M., Dolznig H., In Vitro Cell Migration and Invasion Assays, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 752, 10-24, **2013**.
- Faraji M., Yamini Y., Rezaee M., Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Functionalization, Characterization and Applications, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 7, 1-37, **2010**.
- Nassar N.N., Rapid Removal and Recovery of Pb (II) from Wastewater by Magnetic Nanoabsorbents, *Journal of Hazardous Materials*, 184, 538-546, **2010**.
- Gupta A.k., Gupta M., Synthesis And Surface Engineering Of Iron Oxide Nanoparticles For Biomedical Applications, *Biomaterials*, 26, 3995-4021, **2005**.
- Tsuchiya T., Oguri I., Yamakoshi Y., Miyata N., Novel Harmful Effects of Fullerene on Mouse Embryos in Vitro and in Vivo, *Febs Letters*, 393, 139-45, **1996**.
- Jain T., Reddy M., Morales M., Leslie-Pelecky D., Labhasetwar V., Biodistribution, Clearance and Biocompatibility of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles in Rats, *Molecular Pharmaceutics*, 5, 316-27, **2008**.
- Mahmoudi M., Simchi A., Milani A., Stroeve P., Cell Toxicity of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, *Journal of Colloid and Interface Science*, 336, 510-8, **2009**.
- Mahmoudi M., Simchi A., Imani M., Shokrgozar M., Milani A., Häfeli U., Stroeve P., A New Approach for the in Vitro Identification of the Cytotoxicity of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*,

- 75, 300-9, **2010**.
24. Ziegler-Borowska M., Chelminiak D., Kaczmarek H., Thermal Stability of Magnetic Nanoparticles Coated by Blends of Modified Chitosan and Poly (Quaternary Ammonium) Salt, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 119, 499-506, **2015**.
25. Hasan A., Morshed M., Memic A., Hassan S., Webster T., Marei H., Nanoparticles in Tissue Engineering: Applications, Challenges and Prospect, *International Journal of Nanomedicine*, 13, 5637, **2018**.
26. Shinkai M., Ito A., Honda H., Kobayashi T., The Leukocytes Antigen Facts Book the Leukocytes Antigen Facts Book, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 94, 606-13, **2002**.
27. Lee S.J., Muthiah M., Lee H.J., Moon M.J., Che H.L., Heo S.U., Lee H.C., Jeong Y.Y., Park I.K., Synthesis and Characterization of Magnetic Nanoparticle-Embedded Multi-Functional Polymeric Micelles for MRI-Guided Gene Delivery, *Macromolecular Research*, 20, 188-96, **2012**.
28. Galanzha E.I., Shashkov E.V., Kelly T., Kim J.W., Yang L., Zharov V.P., In Vivo Magnetic Enrichment and Multiplex Photoacoustic Detection of Circulating Tumour Cells, *Nature Nanotechnology*, 4, 855-60, **2009**.
29. Yaman S., Anil-Inevi M., Ozcivici E., Tekin H.C., Magnetic Force-Based Microfluidic Techniques for Cellular and Tissue Bioengineering, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 192, **2018**.
30. Shinde R.B., Veerapandian M., Kaushik A., Manickam P., State-of-Art Bio-Assay Systems and Electrochemical Approaches for Nanotoxicity Assessment, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, **2020**, DOI: 10.3389/fbioe.2020.00325